

Καρδιαγγειακή συν-νοσηρότητα στη ΡΑ και μεθοτρεξάτη

στη ΡΑ και μεθοτρεξάτη

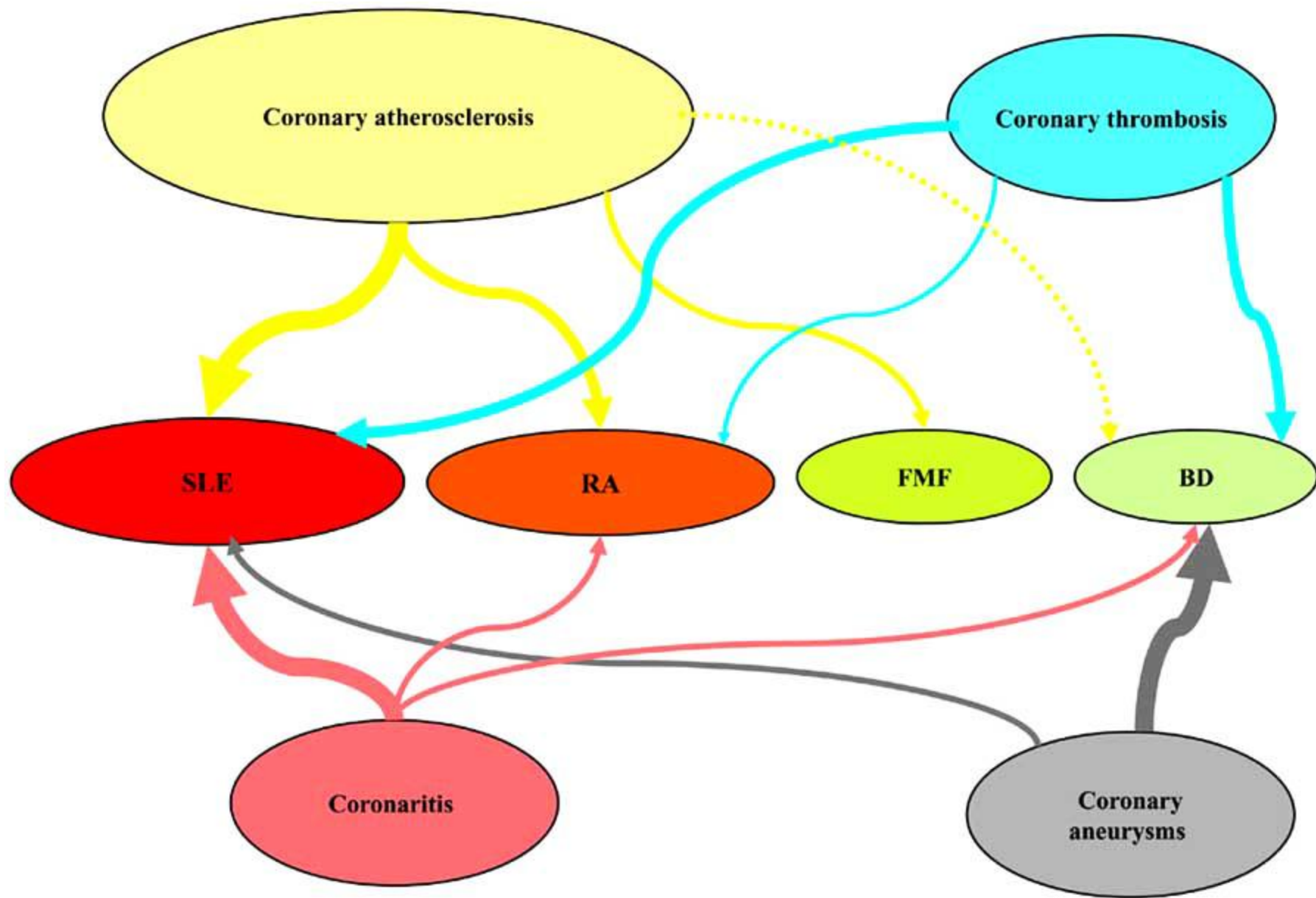
ΙΩΑΝΝΗΣ ΑΛΕΞΙΟΥ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π.Γ.Ν. ΛΑΡΙΣΑΣ

Π.Γ.Ν. ΛΑΡΙΣΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

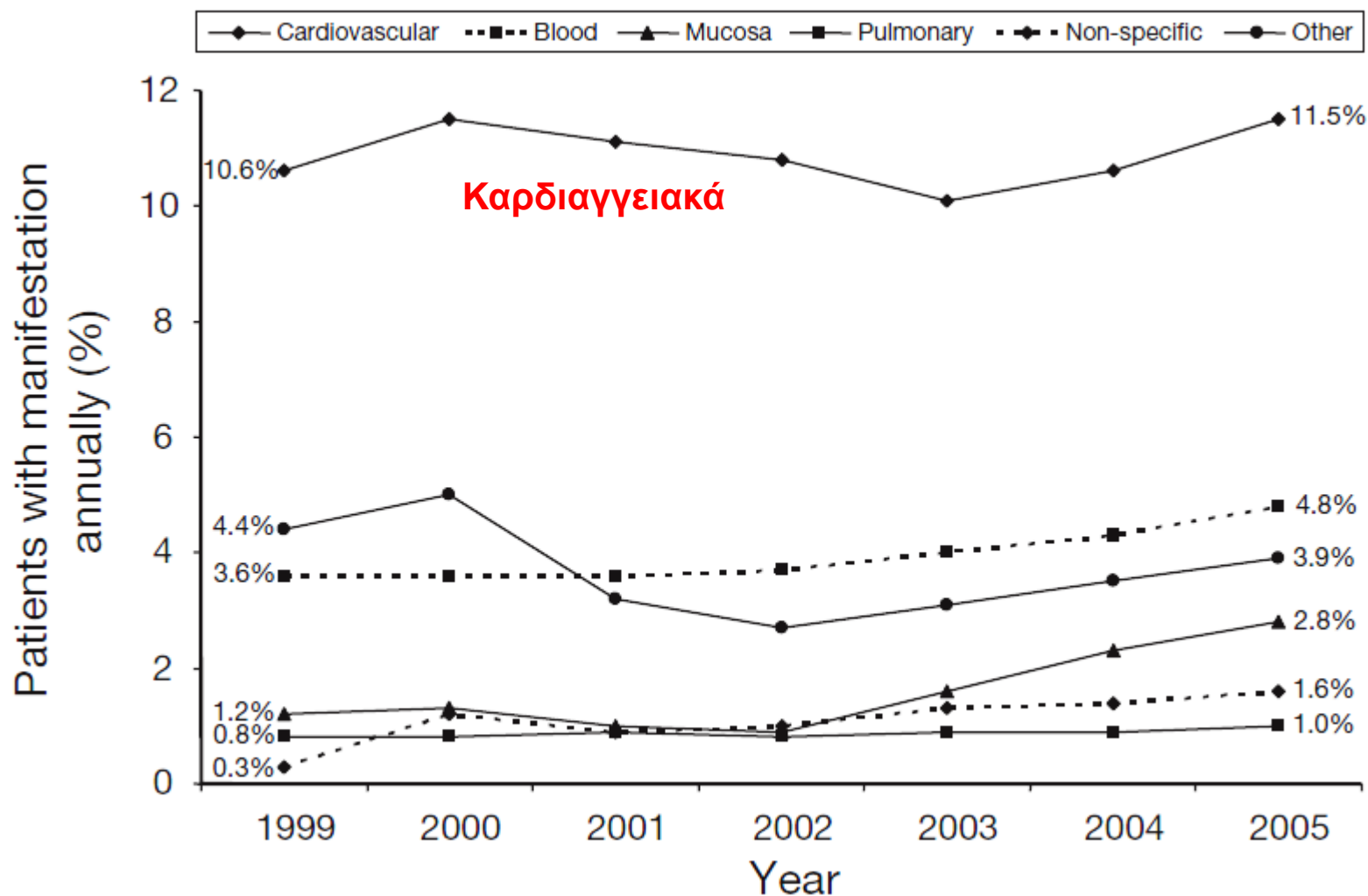


Γενικά στοιχεία

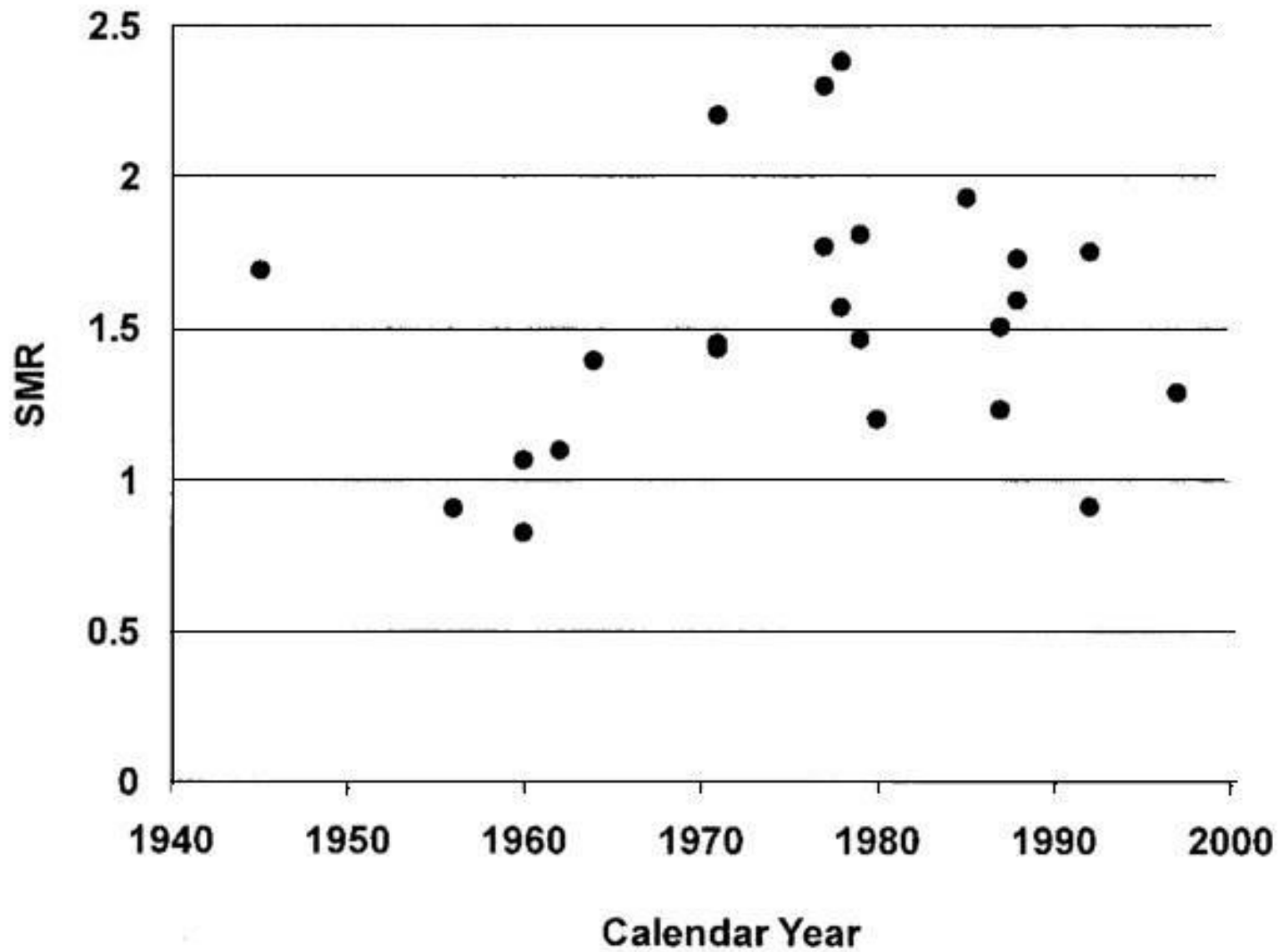
- Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια συστηματική, χρόνια, αυτοάνοση φλεγμονώδης πάθηση
- Αρθρώσεις: φλεγμονή ➡ καταστροφή
- Η πιο συχνή φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων
- εξωαρθρικές θέσεις
 - μάτια, πνεύμονες, καρδιά, αγγεία, δέρμα

Εξωαρθρική/συστηματική επιπλοκή PA (n=16752)	Συχνότητα (%)
Καρδιαγγειακό	27.2
Αίμα	12.6
Βλεννογόνοι	6.1
Αναπνευστικό	3.0
Μη ειδικές	5.6
Άλλες:	13.1
- υπερλιπιδαιμία	6.3
- οστεοπόρωση	6.8

Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) είναι η συχνότερη εξωαρθρική/ συστηματική επιπλοκή της PA

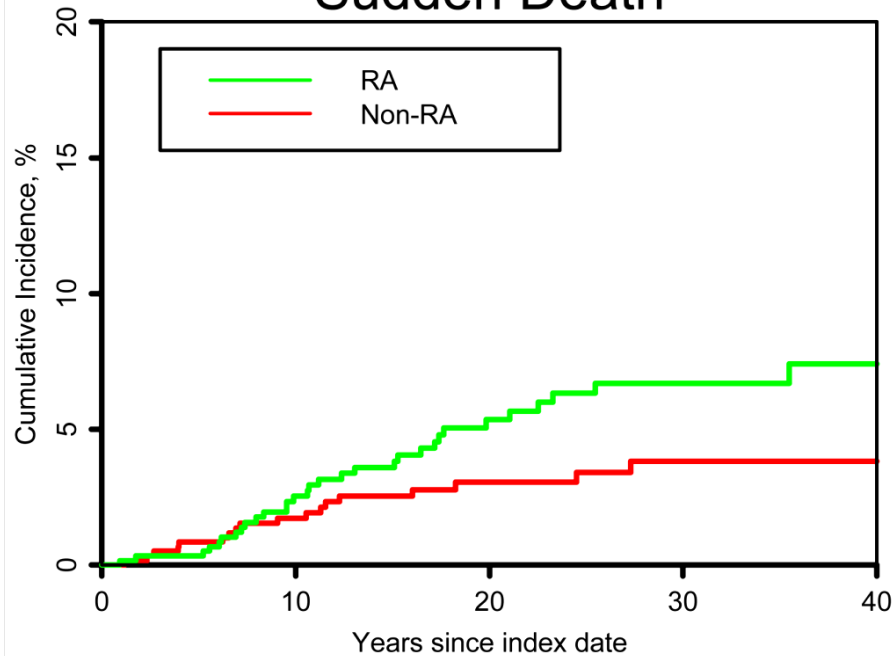


Ετήσια επίπτωση εξωαρθρικών/συστηματικών εκδηλώσεων

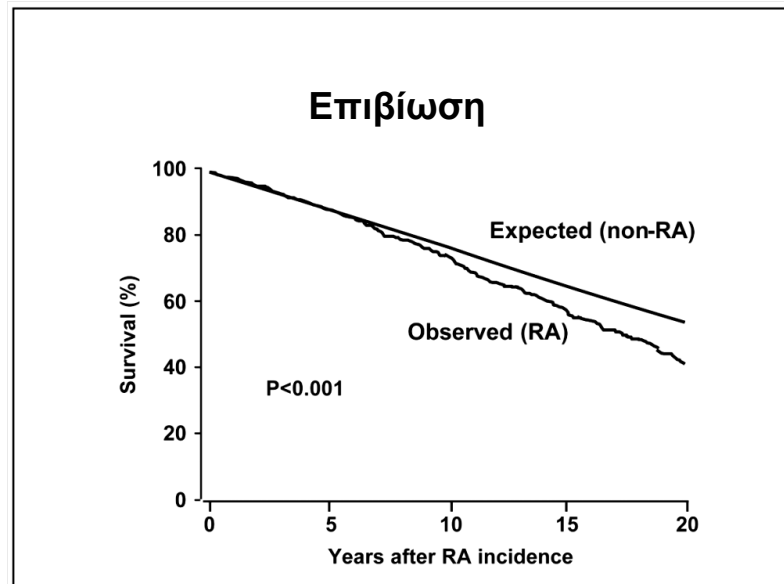
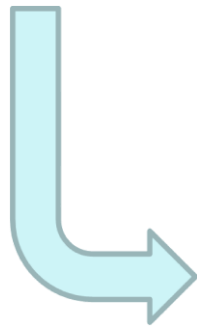
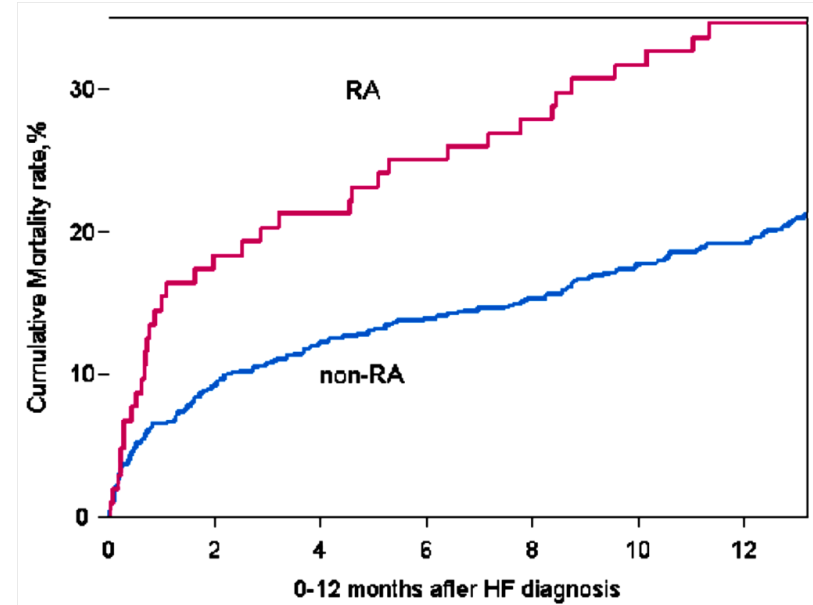


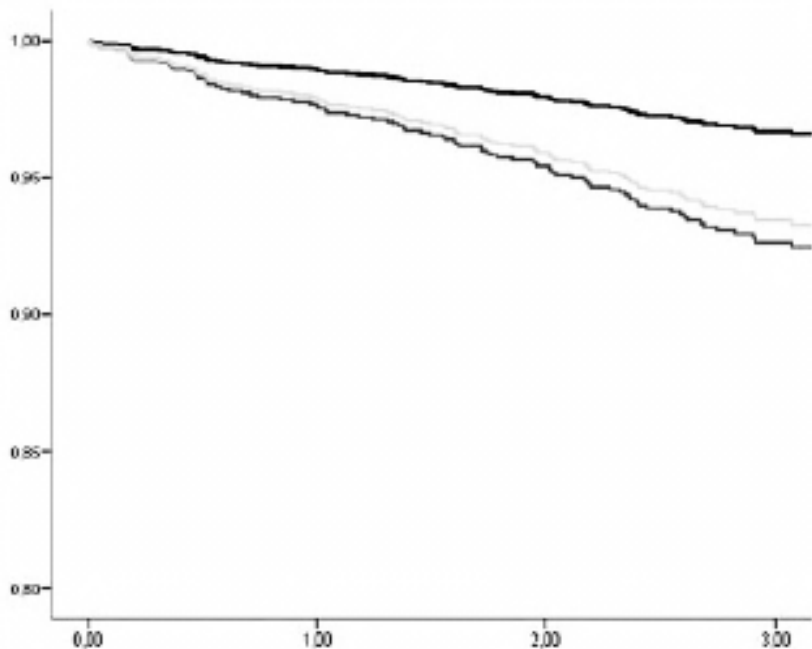
Σταθερά (όχι περιστασιακά) αυξημένη θνησιμότητα CVD σε RA ασθενείς
SMR = standardized mortality ratio

Sudden Death



Mortality Following HF

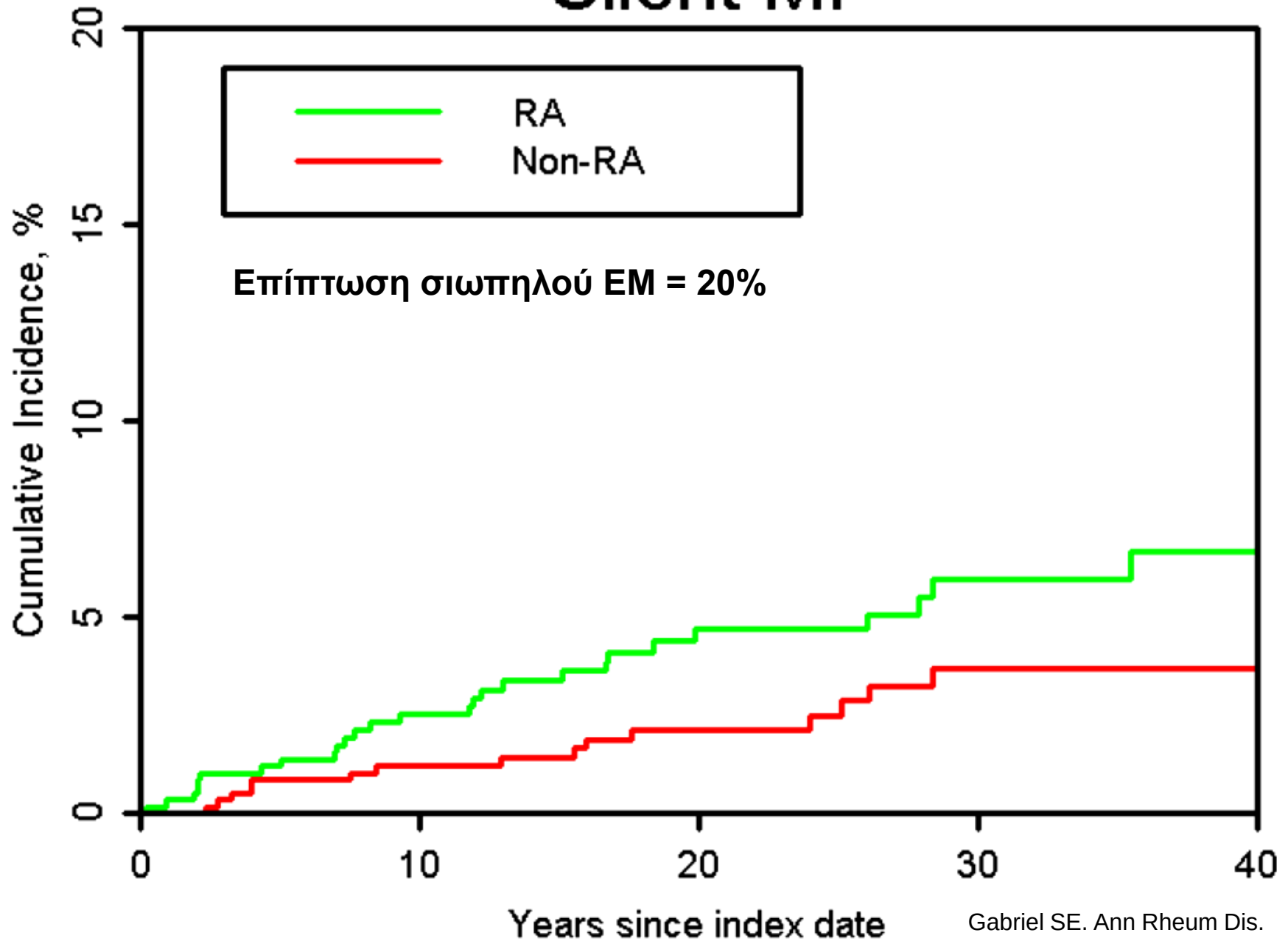




Το ποσοστό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που εμφανίζουν καρδιαγγειακή νόσο είναι >2πλάσιο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι τόσο σημαντικός παράγοντας κινδύνου όσο και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

Silent MI



Επόμενο CV σύμβαμα σε αυτό-άνοσες παθήσεις

- Σουηδία / 336.479 ασθενείς / 1964 - 2008

Νόσος	SIR (CI)
Ρευματοειδής αρθρίτις	2,08 (2,04-2,11)
ΣΕΛ	2,27 (2,14-2,42)
Ψωρίαση	1,64 (1,59-1,69)
Ρευματική πολυμυαλγία	1,57 (1,53-1,62)
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτις	1,35 (1,26-1,45)
Σκληροδερμία	1,46 (1,37-1,55)
Οζώδης πολυαρτηρίτις	1,64 (1,44-1,86)

SIR = Standardized incidence ratio

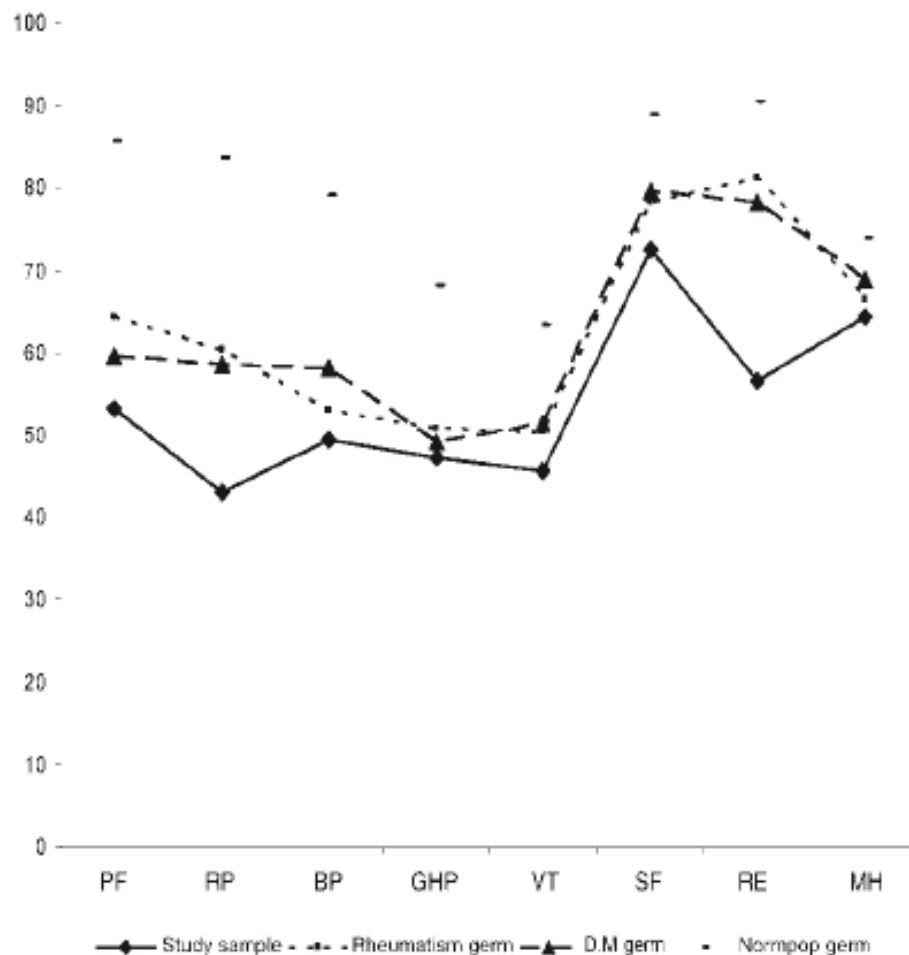
Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) στην RA

«Μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με RA (~4x)»

«Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (>50%)»

«Τα καρδιαγγειακά συμβάματα στην RA μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης κατά 10 – 15 χρόνια»

Ποιότητα ζωής και συν-νοσηρότητα



Καρδιαγγειακή νόσος (CVD)

- Δύο μεγάλα ερευνητικά πεδία
 - ✓ Η φλεγμονή (κυταροκίνες και άλλοι μεσολαβητές) στην επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
 - ✓ Επίπτωση της ΡΑ (και θεραπείας) στους κλασσικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου

Φλεγμονώδεις μεσολαβητές και αθηροσκλήρωση στην RA

Ιντερλευκίνη 1, TNF α	Βλάβη ενδοθηλίου με έκφραση μορίων προσκόλλησης
ΤΚΕ >40mm/1 st h, CRP	Αυξημένη ασβέστωση στεφανιαίων
Ιντερλευκίνη 6	Αυξημένη ασβέστωση στεφανιαίων
Μεταλλοπρωτεϊνάσες	Αποσταθεροποίηση και ρήξη αθηρωματικής πλάκας
RF, ACPA, ANA	Αύξηση κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου

Risk factors	RA
Classical risk factors	
Smoking	Prevalent
Hypertension	Prevalent; affected by RA and its medications
Insulin resistance	Prevalent, related to RA or its medications (glucocorticoids)
Physical inactivity	Prevalent; affected by RA activity and previous damage
Dyslipidaemia	paradoxical Association related to systemic inflammation
Abnormal body composition	Both obesity and rheumatoid cachexia prevalent; related to RA or its medication (glucocorticoids)
Novel risk factors	
Systemic inflammation	High-grade inflammation
Chronic kidney disease	Prevalent, related to age, dyslipidaemia, serum uric acid and extra-articular disease

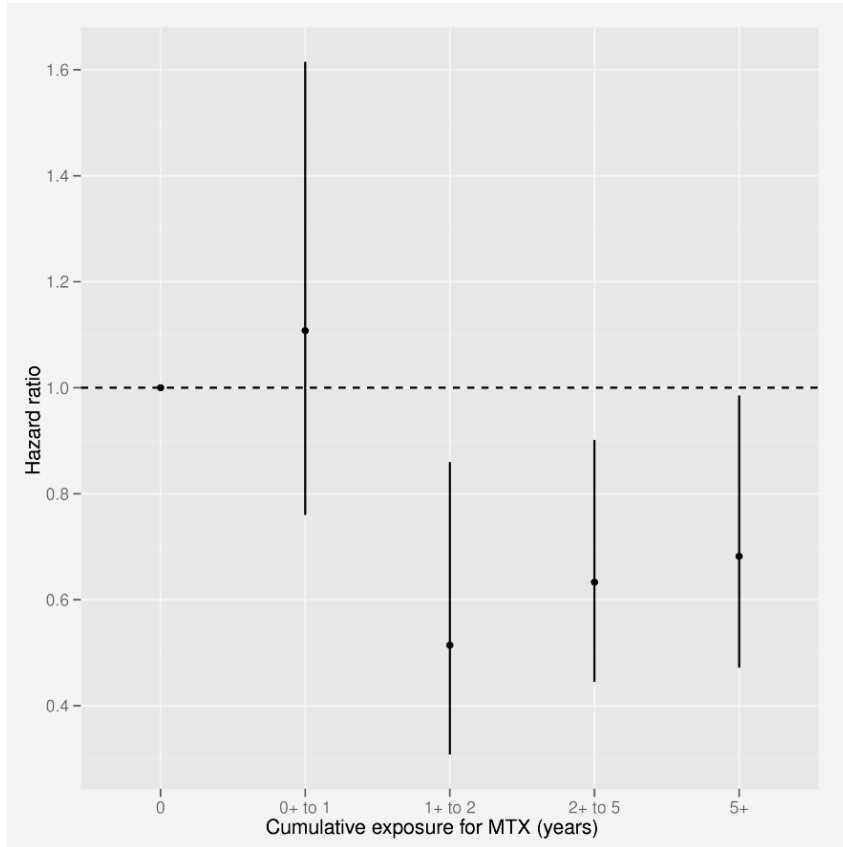
DMARDs στην CVD της RA

Odds ratios for cardiovascular disease

Groups	Model 1 OR (95 percent CI)	Model 2 OR (95 percent CI)	Model 3 OR (95 percent CI)
Never MTX, SSZ or HCQ (reference)	1.0	1.0	1.0
Only MTX ever	0.16 (0.04–0.66) ^a	0.47 (0.07–3.23)	0.11 (0.02–0.56) ^a
Only SSZ ever	0.42 (0.16–1.10)	0.31 (0.07–1.33)	0.37 (0.14–0.99) ^a
Only HCQ ever	0.55 (0.18–1.67)	0.45 (0.10–2.04)	0.47 (0.15–1.46)
MTX and SSZ ever	0.20 (0.08–0.51) ^a	0.24 (0.07–0.85) ^a	0.16 (0.06–0.42) ^a
MTX and HCQ ever	0.22 (0.04–1.19)	0.54 (0.08–3.66)	0.19 (0.04–1.02)
SSZ and HCQ ever	0.44 (0.14–1.41)	0.34 (0.05–2.16)	0.37 (0.11–1.24)
MTX, SSZ and HCQ ever	0.20 (0.08–0.54) ^a	0.27 (0.07–0.99) ^a	0.16 (0.06–0.43) ^a

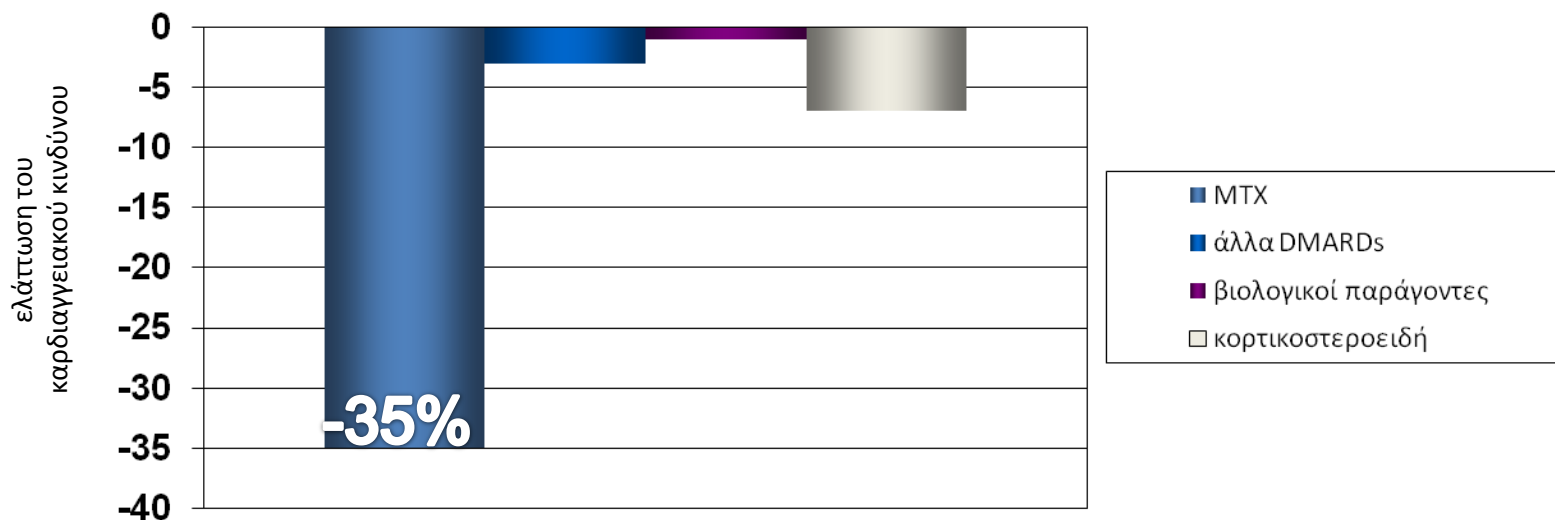
- Οι ασθενείς που έλαβαν MTX εμφάνισαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για CVD

Επιβίωση ΡΑ ασθενών και MTX



- 5626 ασθενείς
- 26 χρόνια follow up
- 666 απεβίωσαν
- **Η λήψη MTX συσχετίστηκε με 70% μείωση του κινδύνου θνησιμότητας (mortality risk)**

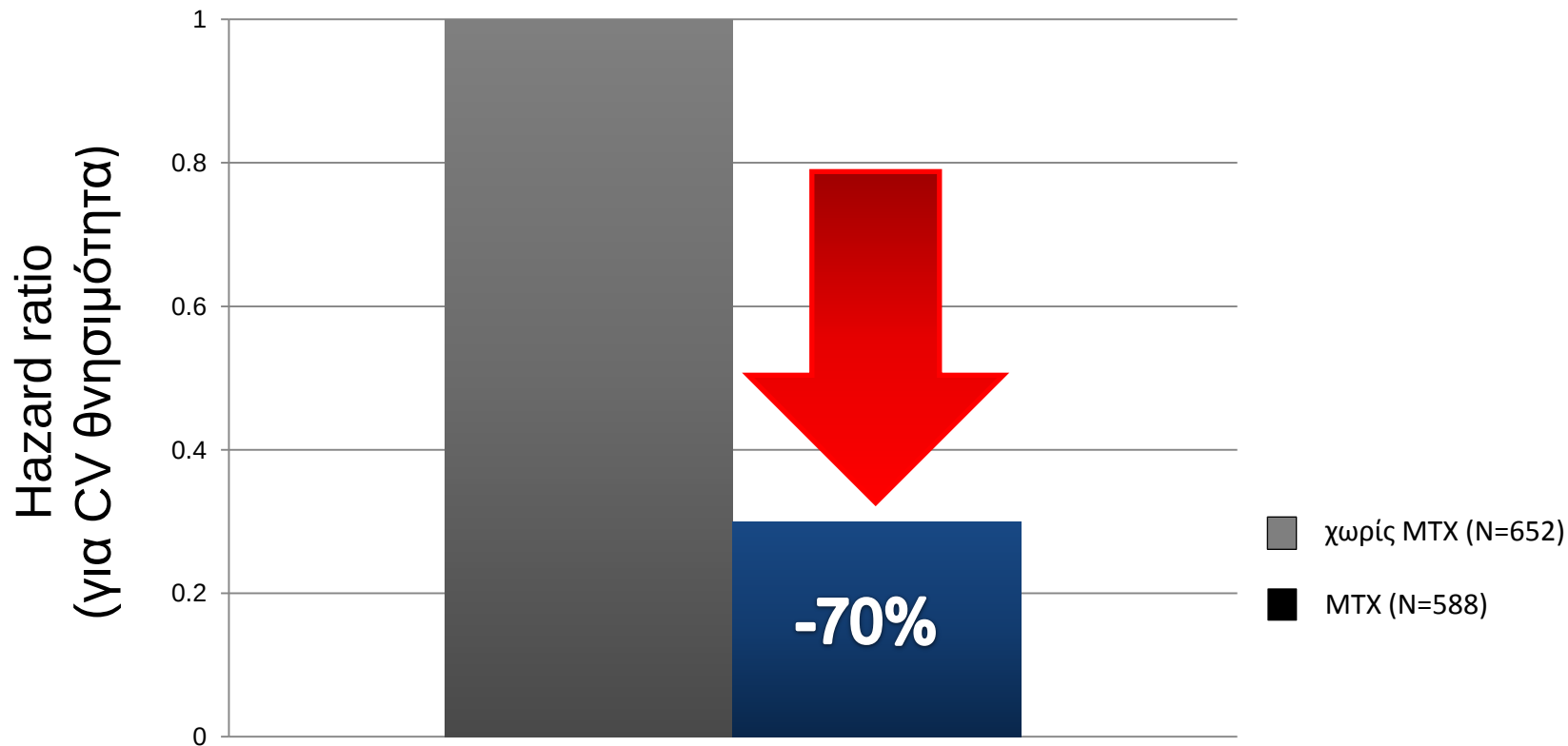
CVD σε νεοδιαγνωσθείσες RA



Η MTX οδηγεί σε σημαντική ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 35%

σε αντίθεση με άλλα DMARDs και βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (N=16752)

MTX και θνησιμότητα στην RA

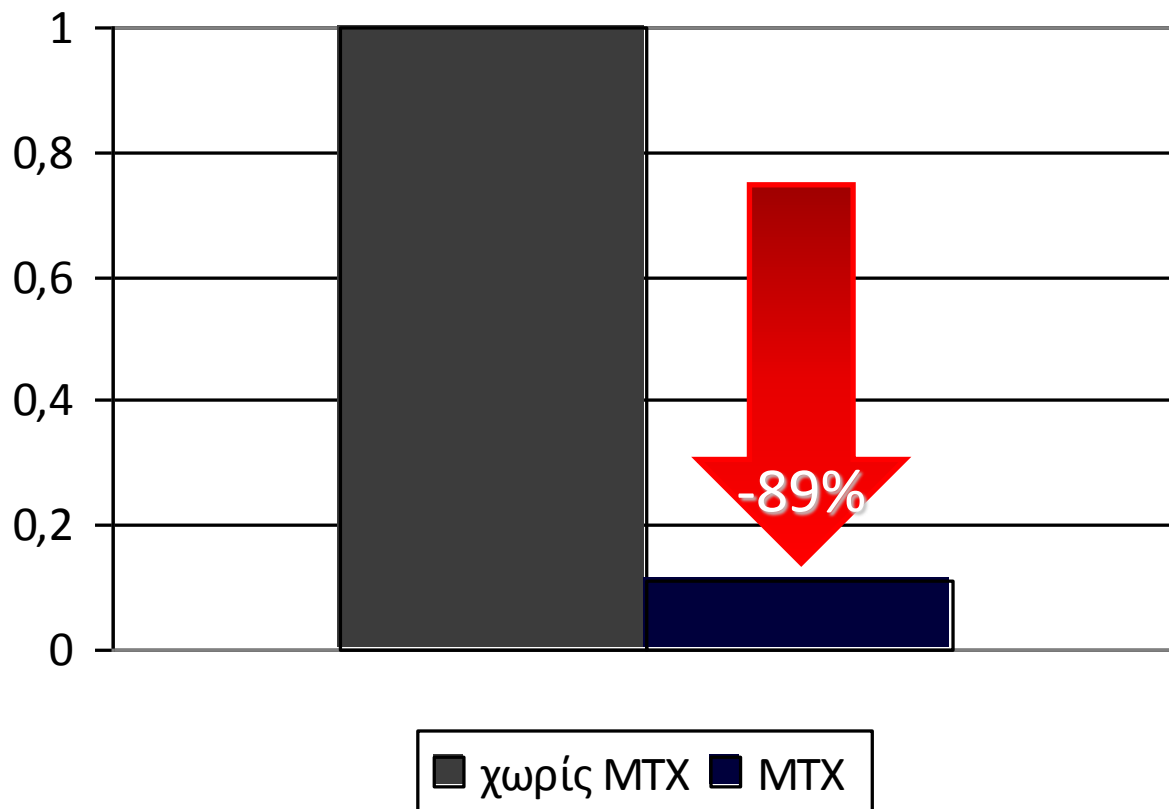


**Η MTX οδηγεί σε ελάττωση της καρδιαγγειακής
θνησιμότητας κατά 70%**

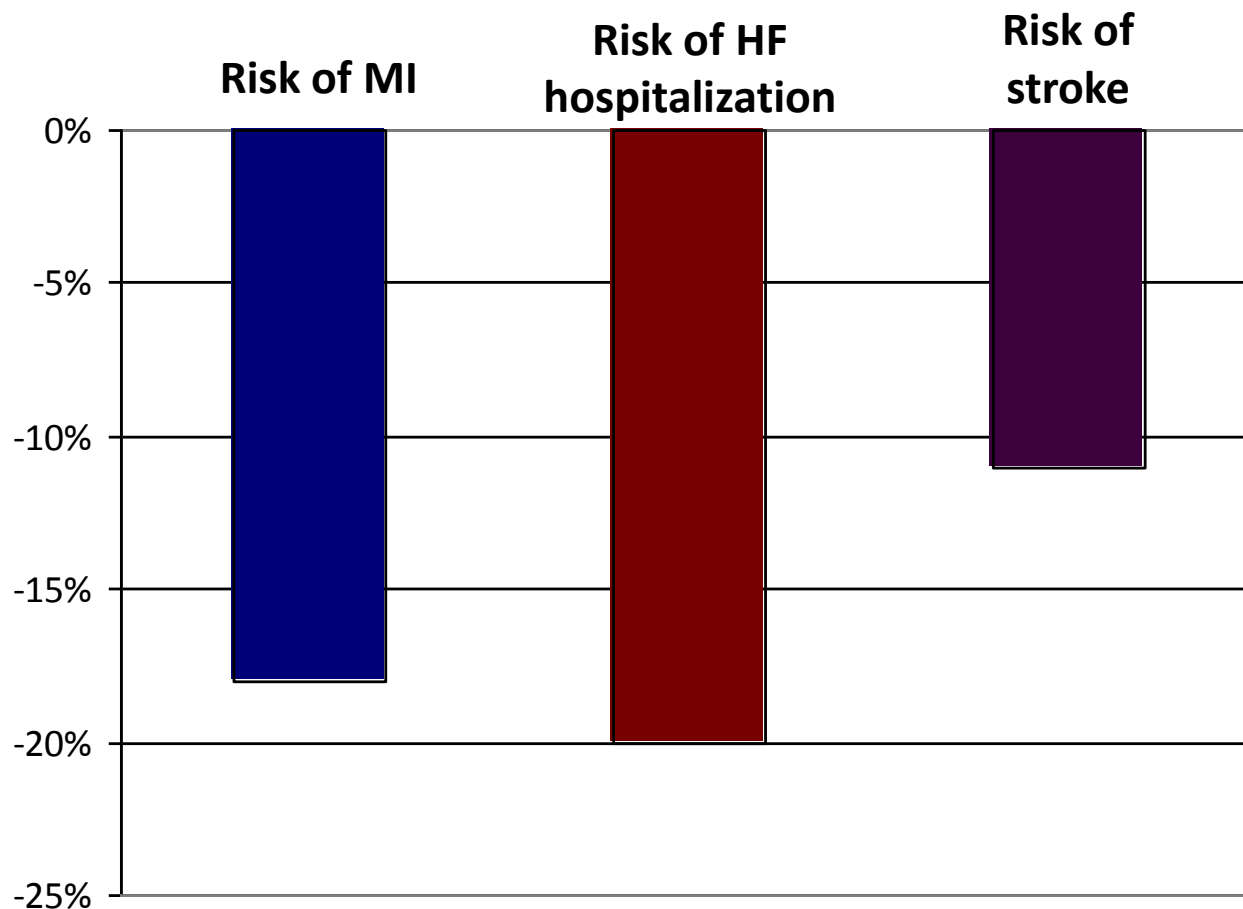
σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (N=1240)

“Η λήψη MTX σχετίστηκε με μείωση των CVD συμβαμάτων σε ασθενείς με ΡΑ”

All CVD events



“Η λήψη MTX σχετίστηκε με μείωση των CVD συμβαμάτων σε ασθενείς με ΡΑ”



Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study

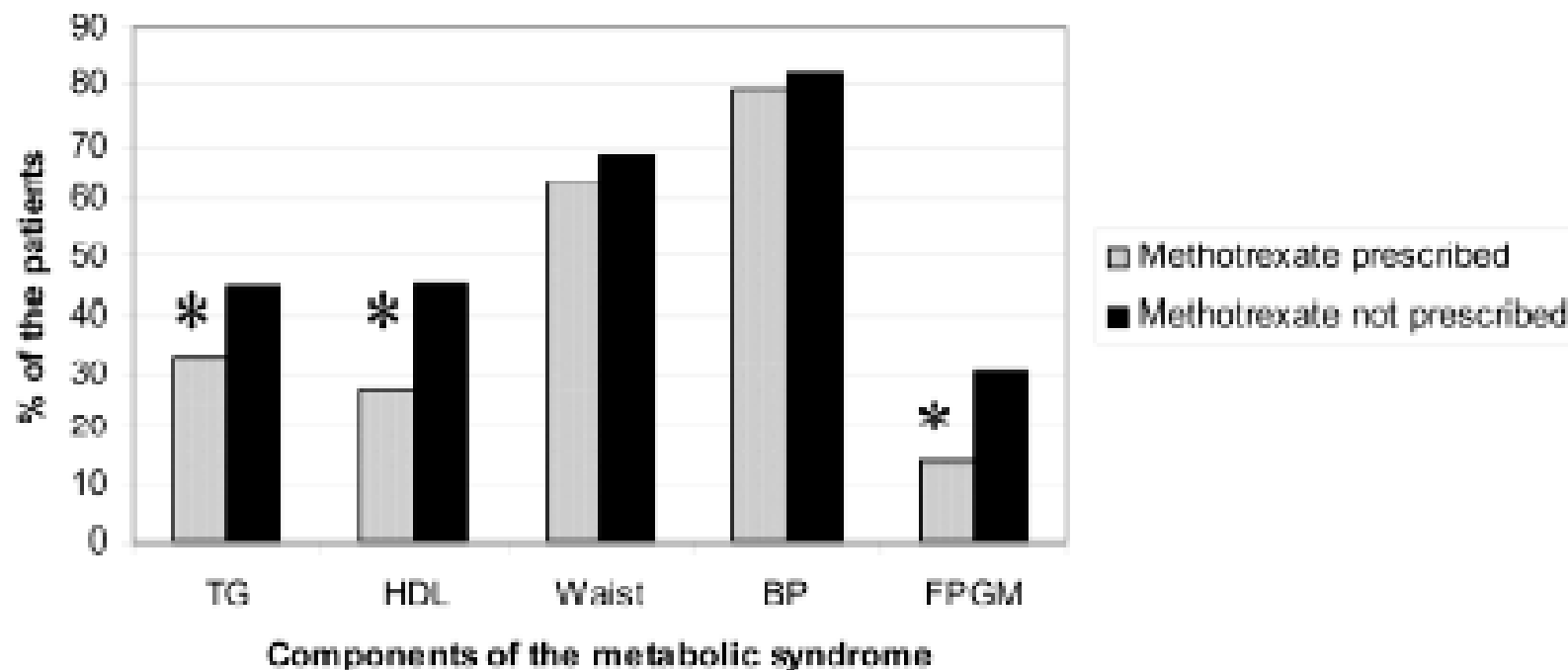
Tracey E Toms^{1,2}, Vasileios F Panoulas¹, Holly John¹, Karen MJ Douglas¹ and George D Kitas^{1,2}

“The prevalence of the metabolic syndrome in RA varies according to the definition used. **MTX therapy, unlike other DMARDs or glucocorticoids, independently associates with a reduced propensity to metabolic syndrome, suggesting a drug-specific mechanism, and makes MTX a good first-line DMARD in RA patients at high risk of developing the metabolic syndrome, particularly those aged over 60 years”**

Odds ratios for having the metabolic syndrome in patients receiving methotrexate compared with those not on methotrexate

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Crude	0.483	0.32 to 0.73	0.001
Model a	0.505	0.33 to 0.77	0.001
Model b	0.525	0.34 to 0.80	0.003
Model c	0.517	0.33 to 0.80	0.004

«Οι ασθενείς που λάμβαναν MTX είχαν **τις μισές πιθανότητες** να αναπτύξουν μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν MTX. Οι πιθανότητες **δεν άλλαξαν σημαντικά** όταν άλλα DMARD, anti-TNF, κορτικοστεροειδή και NSAID προστέθηκαν στη θεραπεία»



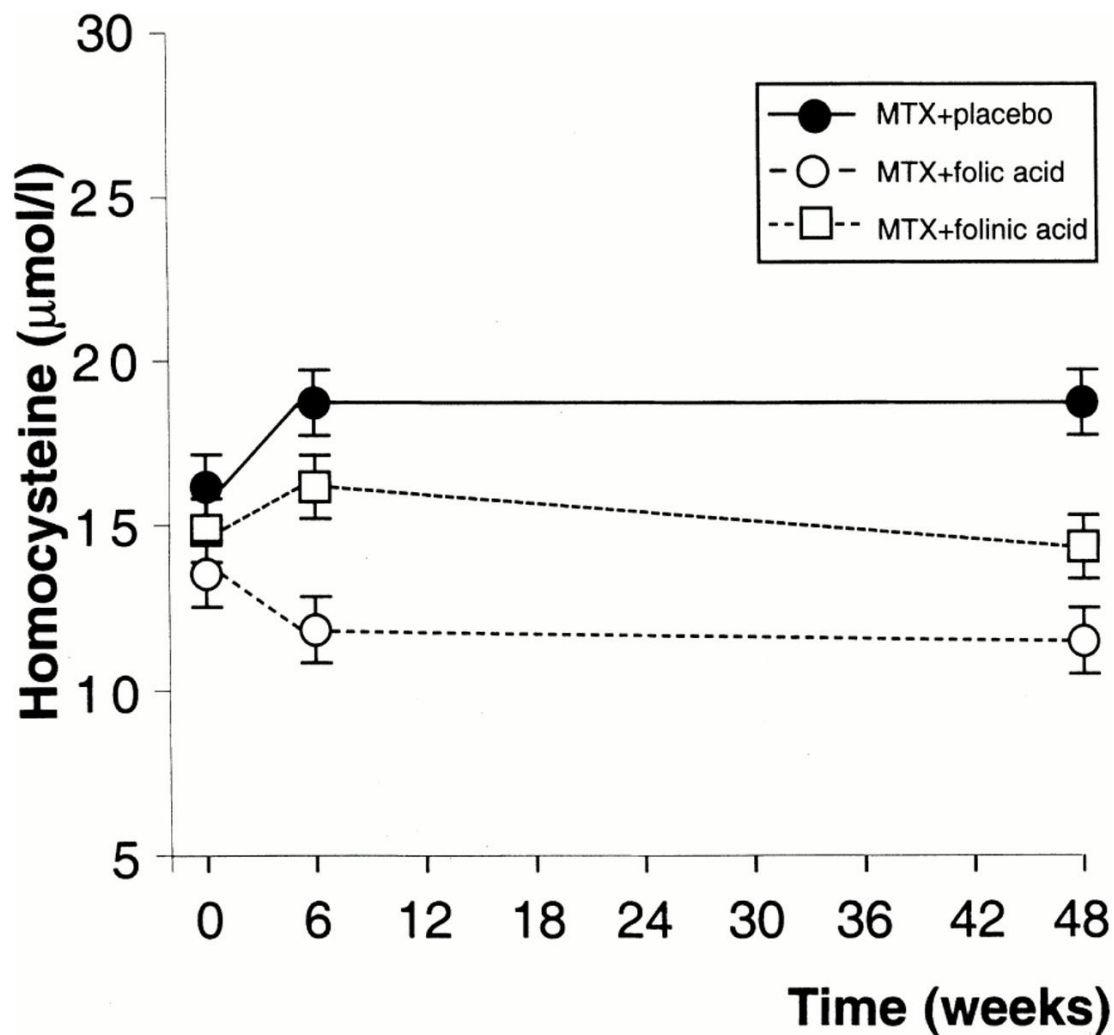
“Although the inflammatory process has been shown to directly modify many of these parameters, this would not explain **the specificity of the effect to MTX** but not other DMARDs, including biologics, as well as glucocorticoids”

“The results of our study suggest that any protective effect of MTX is likely to be **drug specific**, and not the result of a generic anti-inflammatory effect, because it was not observed with any of the other DMARDs”

Τα οφέλη αυτά προκύπτουν από το μοριακό μηχανισμό δράσης της μεθοτρεξάτης:

- Πιθανώς λόγω των διαφοροποιήσεων στις συγκεντρώσεις της αδενοσίνης
- Η MTX έχει αθηροπροστατευτική δράση μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα της αδενοσίνης A2A, η οποία σχετίζεται με την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης
- Ένας άλλος έμμεσος τρόπος δράσης είναι μέσω της συγχορήγησης φολικού οξέος με MTX, το οποίο φαίνεται πως μειώνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα

Επίπεδα ομοκυστεΐνης (48 εβδομάδες μελέτης)

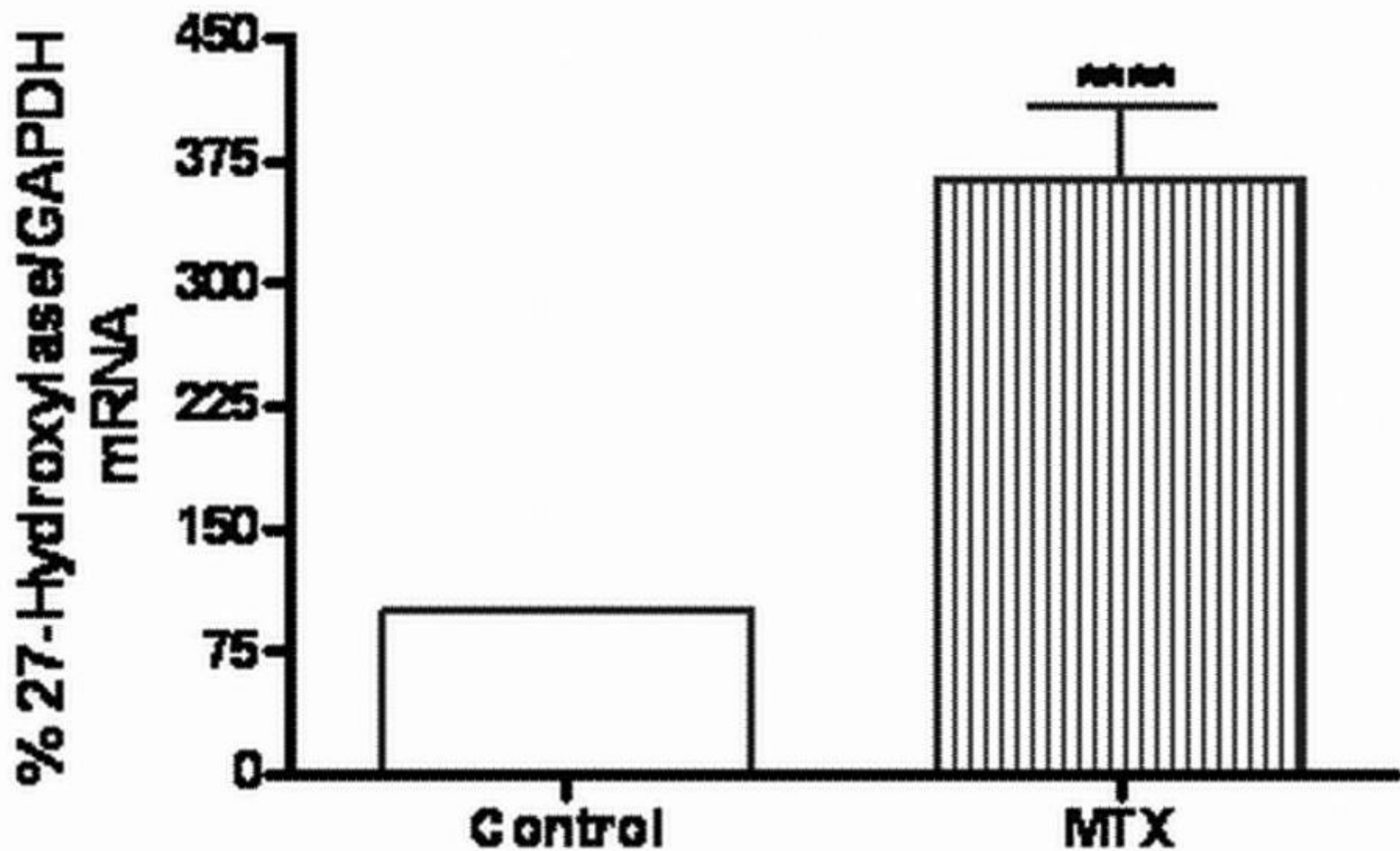


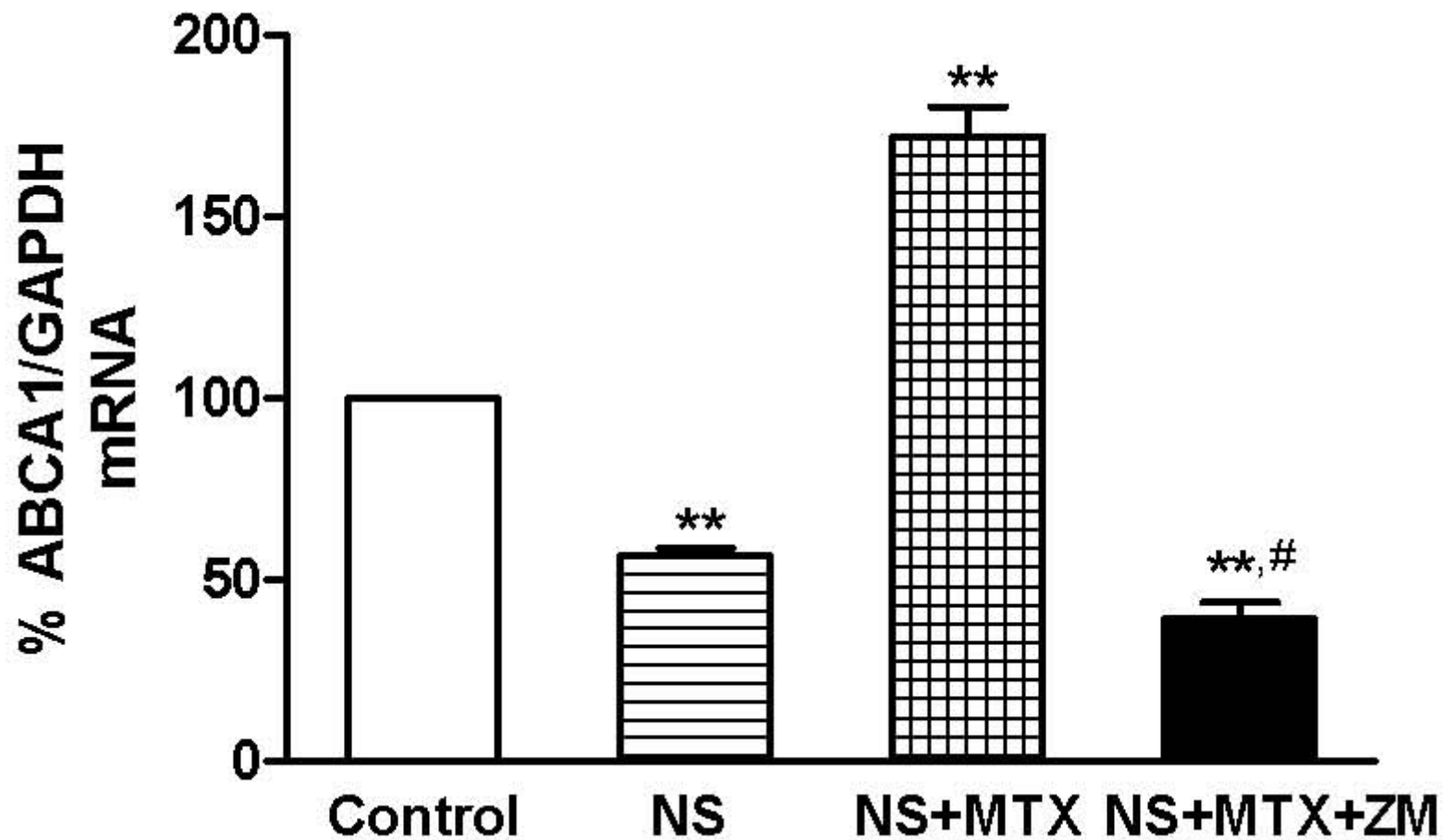
Δράση MTX

- Κλασσικά: αναστολή διυδροφολικής ρεδουκτάσης → αντιφλεγμονώδης δράση
- Επίσης: αναστολή μετατροπής του 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide σε 5-formyl-5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) → αύξηση των adenosine-5'-phosphate και αδενοσίνης
- Η αδενοσίνη δρα μέσω υποδοχέων της σε πολλά κύτταρα

Αντι-αθηρωματική δράση MTX

- Η κυτταρική προστασία έναντι υπερφόρτωσης με χοληστερόλη σχετίζεται με δύο πρωτεΐνες, υπεύθυνες για την ανάστροφη μεταφορά της εκτός κυττάρου, στην κυκλοφορία, και μεταβολισμό της, τις:
 - cholesterol-27-hydroxylase και
 - ATP binding cassette transporter A₁ (ABCA₁)
- Η MTX αυξάνει την έκφραση των 27-hydroxylase και ABCA₁, μέσω της δράσης της στους A2A υποδοχείς αδενοσίνης, και έτσι αναστέλλει τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων από μακροφάγα σε καταστάσεις υπερφόρτωσης λίπους





NS398 = ABCA₁ αναστολέας, ZM-241385 = Adenosine A2A receptor blockade

Δράση MTX

- Με βάση αυτά τα δεδομένα → δύο μελέτες σε μη PA καρδιαγγειακούς ασθενείς
 - METIS (The Effects of Methotrexate therapy on the Physical Capacity of Patients with Ischemic Heart Failure) έδειξε μικρή βελτίωση NYHA τάξης
 - CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) – MTX 10 mg/w σε ασθενείς μετά EM και συνεχώς αυξημένη hsCRP → συνεχίζεται

Recommendations	Level of evidence	Strength of recommendation
1. RA should be regarded as a condition associated with higher risk for CV disease. This may also apply to AS and PsA, although the evidence base is less. The increased risk appears to be due to both an increased prevalence of traditional risk factors and the inflammatory burden	2b–3	B
2. Adequate control of disease activity is necessary to lower the CV risk	2b–3	B
3. CV risk assessment using national guidelines is recommended for all patients with RA and should be considered annually for all patients with AS and PsA. Risk assessments should be repeated when antirheumatic treatment has been changed	3–4	C
4. Risk score models should be adapted for patients with RA by introducing a 1.5 multiplication factor. This multiplication factor should be used when the patient with RA meets two of the following three criteria: – Disease duration of more than 10 years – RF or anti-CCP positivity – Presence of certain extra-articular manifestations	3–4	C
5. TC/HDL cholesterol ratio should be used when the SCORE model is used	3	C
6. Intervention should be carried out according to national guidelines	3	C
7. Statins, ACE inhibitors and/or AT-II blockers are preferred treatment options	2a–3	C-D
8. The role of coxibs and most NSAIDs in CV risk is not well established and needs further investigation. Hence, we should be very cautious about prescribing them, especially for patients with a documented CV disease or in the presence of CV risk factors	2a–3	C
9. Corticosteroids: use the lowest dose possible	3	C
10. Recommend smoking cessation	3	C

Rheumatoid arthritis-specific risk factors

Inflammation

- Specialist rheumatology referral for early and sustained control of inflammation with DMARDs
- Consider using methotrexate in DMARD regimen
- Tumour necrosis factor inhibitors useful for joint disease but may induce or exacerbate cardiac failure

Homocysteine

- Methotrexate and salazopyrine may increase serum homocysteine levels
- Folic acid supplementation may reduce homocysteine levels

Πρόληψη CVD σε RA ασθενείς

Preventive strategy	Suggested interventions
Achieve target levels for traditional risk factors including blood pressure, glucose, and lipids	Regular screening, counselling and pharmacotherapy according to guidelines
Reduce traditional risk factors in high risk individuals	Interventions based on decision algorithms, guided by risk scores
Increase physical exercise	Patient education, physiotherapy and structured rehabilitation
Preventive statin treatment	Statins for patients with severe RA, despite moderate cholesterol levels
Reduce inflammatory burden in patients with RA	Use <u>methotrexate</u> as drug of choice in RA Add TNF inhibitor in refractory patients

Σύνοψη

- Η CVD είναι η συχνότερη αιτία θανάτου στην RA. Οι ασθενείς υποφέρουν από την αρθρίτιδα, αλλά πεθαίνουν από CVD
- Το ποσοστό των RA ασθενών με CVD είναι πολλαπλάσιο του αντίστοιχου του γενικού πληθυσμού
- Η χορήγηση MTX ελαττώνει τόσο τον κίνδυνο CVD νοσηρότητας (35%) όσο και θνησιμότητας (70%)

Σύνοψη

- Το αποτέλεσμα αυτό της MTX οφείλεται σε ξεχωριστό μηχανισμό δράσης σε μοριακό επίπεδο και όχι στην γενική αντιφλεγμονώδη επίπτωση της στην αρθρίτιδα
- Λόγω του μηχανισμού δράσης της, οδηγεί σε μείωση της επίπτωσης της CVD σε αντίθεση με τα άλλα DMARDs, βιολογικά, ΜΣΑΦ και κορτικοειδή
- Αυτά ενισχύουν την ανάγκη χρήσης της MTX σε οποιαδήποτε θεραπεία της ΡΑ